

**KAJIAN DOCKING  
3-[(ASETILOKSI)METIL]-7-[(4-HIDROKSI-3-  
METOKSIFENIL)METILIDIN]AMINO]-8-OKSO-5-THIA-1-  
AZABISIKLO[4.2.0]OCT-2-ENE-ASAM KARBOKSILAT  
MENGUNAKAN DOCK6**

**NASKAH PUBLIKASI**



**Oleh:**

**SYAFIRA AMALIA ARTINDA  
K 100120141**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2016**

## PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

Berjudul:

**KAJIAN DOCKING 3-[(ASETILOKSI)METIL]-7-[(4-HIDROKSI-3-METOKSIFENIL)METILIDIN]AMINO]-8-OKSO-5-THIA-1-AZABISIKLO[4.2.0]OCT-2-ENE-ASAM KARBOKSILAT MENGGUNAKAN DOCK6**

Oleh:

**SYAFIRA AMALIA ARTINDA**

**K100120141**

**Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi**

**Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta**

**Pada tanggal: 26 Januari 2016**

**Mengetahui**

**Fakultas Farmasi**

**Universitas Muhammadiyah Surakarta**

**Dekan,**

**Azis Saifudin, Ph.D., Apt.**

**Pembimbing Utama**

**( Prof. Dr. M. Kuswandi, SU., M.Phil., Apt. )**

**Penguji :**

**1. Dedi Hanwar, M.Si., Apt.**

**2. Ika Trisharyanti D.K, M.Farm., Apt.**

**3. Prof. Dr. M. Kuswandi, SU., M.Phil., Apt.**

**4. Broto Santoso, M.Sc., Apt.**

**Pembimbing Pendamping**

**(Broto Santoso, M.Sc., Apt.)**

**1.**

**2.**

**3.**

**4.**

**KAJIAN DOCKING 3-[(ASETILOKSI)METIL]-7-[(4-HIDROKSI-3-METOKSIFENIL)METILIDIN]AMINO]-8-OKSO-5-THIA-1-AZABISIKLO[4.2.0]OCT-2-ENE-ASAM KARBOKSILAT MENGGUNAKAN DOCK6**

**MOLECULAR DOCKING OF 3-[(ACETYLOXY)METHYL]-7-[(4-HYDROXY-3-METHOXYPHENYL)METHYLIDINE]AMINO]-8-OXO-5-THIA-1-AZABICYCLO[4.2.0]OCT-2-ENE-CARBOXYLIC ACID USING DOCK6**

**Broto Santoso\*, M.Kuswandi Tirtodiharjo\*\*, Syafira A Artinda\***

*\*Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta*

*Jl. Achmad Yani – Tromol Pos I, Pabelan, Kartasura, Surakarta 57102*

*\*\*Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada Yogyakarta*

*Sekip Utara Yogyakarta 55551*

**ABSTRAK**

*Desain baru antibiotik yang ampuh untuk mengatasi resistensi antibiotik salahsatunya dengan kombinasi senyawa alam dengan inti kromofor dari antibiotik yang telah ada. 7-Aminocephalosporins acid merupakan turunan sefalosporin dan akan dikombinasi dengan bahan alam berupa vanillin menghasilkan 3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid atau KH2013C melalui reaksi adisi eliminasi. KH2013C memiliki gugus imina, berbeda dengan turunan sefalosporin lainnya yang memiliki gugus amida. Docking molecular dilakukan untuk melihat perkiraan posisi, orientasi dan konformasi ligan mengikat target protein. 10 PDB ID sebagai target protein dari PBP, KH2013C sebagai ligan uji dan turunan sefalosporin lainnya (Cephalexin, Cefaclor, Ceftriaxone dan Cefpirome) digunakan dalam penelitian. Terdapat 3 PDB ID yang memiliki grid score lebih negatif daripada native ligan secara berurutan yaitu 3UDF -38,92253 kkal/mol; 3MZD -48,9805 kkal/mol; dan 2Y2P -50,4182 kkal/mol. Ligan uji membentuk ikatan yang lebih baik dengan asam amino karena grid score yang dihasilkan lebih negatif daripada ligan asli, namun asam amino yang dihasilkan berbeda semua karena binding site pocket yang terlalu besar.*

**Kata kunci :** antibiotik, resistensi, docking molekuler, sefalosporin, 7-ACA, vanilin, DOCK6

## ABSTRACT

*New design of powerful antibiotics to treat antibiotic resistance is by combining natural compounds with existing antibiotics. 7-Aminocephalosporins acid the derivative of cephalosporin will combine with natural materials such as vanillin, has result 3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(4-hydroxy-3-ethoxyphenyl)methylidene]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid or KH2013C through addition elimination reaction. KH2013C have an imine in structure, different with another cephalosporin derivate which have an amide groups. Molecular docking performed an approximate positioning, orientation and conformation of a ligand binding to the target protein. 10 PDB ID as a target protein of PBP, KH2013C as test ligands and other derivatives cephalosporins (Cephalexin, Cefaclor, Ceftriaxone and Cefpirome) as a comparator ligands used in the study. There are 3 PDB having grid scores more negative than the native ligand there are 3UDF -38,92253 kkal/mol; 3MZD -48,9805 kkal/mol; and 2Y2P -50,4182 kkal/mol. Test ligand has a better bond with the amino acid because the grid scores more negative than the native ligand, but it has different amino acid all because having binding site pocket larger.*

**Keywords :** antibiotic, resistance, molecular docking, cephalosporin, 7-ACA, vanillin, DOCK6

## PENDAHULUAN

Kasus infeksi bakteri semakin meningkat setiap tahunnya. Infeksi bakteri dapat diobati dengan antibiotika yang sesuai. Namun terdapat penyalahgunaan antibiotika seperti penggunaan antibiotika pada ternak dan pertanian yang bukan tujuan pengobatan. Hal ini menyebabkan terjadinya penularan penyakit dari hewan ke manusia yang berujung adanya resistensi bakteri terhadap antibiotika. Resistensi bakteri terhadap antibiotika juga dapat melalui pengobatan yang salah dan infeksi nosokomial. Maksud dari pengobatan yang salah adalah adanya pasien influenza yang membutuhkan antivirus namun diberi antibiotika dan sebelum tiga hari penggunaan antibiotika sudah dihentikan karena sudah merasa sehat. Infeksi nosokomial adalah infeksi yang didapat pasien setelah berada di rumah sakit. Salah satu strategi untuk mengatasi resistensi bakteri terhadap antibiotik adalah mendesain agen antibakteri yang baru dan ampuh dengan cara melakukan kombinasi antara inti farmakofor senyawa antibiotika dengan senyawa alam yang memiliki potensi sama. Kombinasi antibakteri secara sinergis memiliki keuntungan yaitu membuat antibakteri menjadi spektrum yang lebih luas dan menurunkan potensi toksisitas dari obat (A.Polak, 1999).

Antibiotik sefalosporin termasuk dalam kelas antibiotik  $\beta$ -laktam, yang memiliki peran penting dalam terapi antibakteri karena keberhasilan dan keamanannya yang baik. 7-ACA merupakan inti farmakofor yang dapat digunakan untuk membuat antibiotik turunan sefalosporin. Gentili et al (1998) melakukan sintesis hasil reaksi antara 7-ACA dengan asam karboksilat dengan memodifikasi rantai samping C-7 pada 7-ACA yang dapat memperkuat aktivitas antimikroba. Senyawa alam yang digunakan dalam penelitian ini adalah vanillin. Vanillin banyak digunakan untuk bahan perasa dalam makanan dan kosmetik. Harini et al (2012) melaporkan bahwa vanilin memiliki aktivitas antimikroba dan antioksidan yang dapat digunakan sebagai pengawet makanan dan untuk tujuan pengobatan. Vanilin merupakan salah satu senyawa fenolik dengan gugus aldehid yang mempunyai aktivitas antioksidan dan antimikroba yang potensial digunakan sebagai bahan pengawet (Walton et al, 2003). Fitzgerald et al (2004) melaporkan bahwa vanilin mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli*, *Listeria innocua*, dan *Lactobacillus plantarum*.

Reaksi penggabungan 7-ACA dengan vanillin menggunakan metode reaksi adisi eliminasi menghasilkan 3-[(asetiloksi)metil]-7-[(E)-[(4-hidroksi-3-metoksifenil) metilidin]amino]-8-okso-5-thia-1-azabisisiklo[4.2.0]oct-2-ene-2-asam karboksilat yang selanjutnya akan disebut KH2013C. KH2013C membunuh bakteri dengan cara mengikat PBP atau

enzim transpeptidase sehingga akan terjadi lisis. PBP (*Penicillin Binding Proteins*) yang merupakan protein target dalam penelitian ini merupakan protein target yang bisa digunakan secara luas untuk antibiotik golongan  $\beta$ -laktam. Kelly et al (1998) melaporkan bahwa PBP berikatan dengan D-ala-D-ala membentuk peptidoglikan untuk sintesis dinding sel bakteri. Penghambatan sintesis peptidoglikan dapat dilakukan dengan adanya ikatan antara antibiotik  $\beta$ -laktam dengan PBP sehingga dinding sel bakteri akan bocor.

Uji aktivitas antibakteri suatu senyawa dapat dilakukan dengan beberapa metode, salah satunya metode *molecular docking*. *Docking* adalah metode komputasi yang dapat memprediksi interaksi ikatan antar molekul, yang akan menghasilkan nilai yang dapat menggambarkan energi total ikatan antara protein dengan ligan (Purnomo, 2011). KH2013C dengan metode *docking*, diuji kekuatan ikatannya terhadap protein PBP yang kemudian akan dibandingkan hasilnya dengan kekuatan ikatan ligan asli protein PBP dan ligan pembanding. Ligan pembanding yang digunakan yaitu turunan sefalosporin berupa sefalosporin golongan I, II, III dan IV.

## **METODE PENELITIAN**

Proses penelitian menggunakan komputer dengan spesifikasi Intel(R) Celeron(R) CPU N2920 @ 1.86Ghz 1.86 GHz RAM 2,00 GB 64-bit Operating System, x64-based processor yang dilengkapi dengan program Marvin Beans Suite versi 14,9-15,0, Chimera version 1.10, PyMOL 1.7.2.1, DOCK6.7 dan PLIP. Target protein (3UDF, 3A3E, 3A3F, 2Y2G, 2Y2H, 2Y2L, 2Y2P, 3MZD, 3MZE dan 3MZF) (Tabel 1) diperoleh dari [www.pdb.org](http://www.pdb.org) yang memiliki resolusi kurang dari 2.5 Angstrom dan merupakan hasil X-ray kristalografi. Ligan uji yang digunakan yaitu KH2013C dan ligan pembandingnya yaitu Cephalexin, Cefaclor, Ceftriaxone dan Cefpirome (Tabel 2).

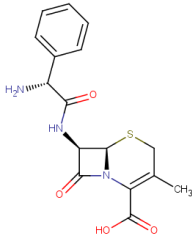
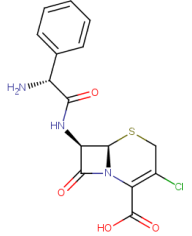
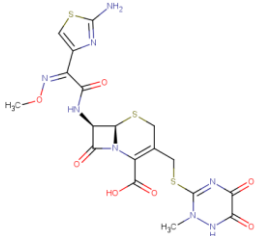
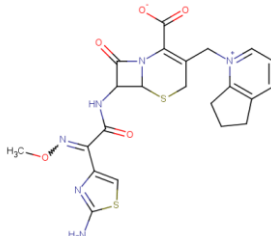
Setiap protein target dipreparasi menggunakan UCSF Chimera. Preparasi dilakukan dengan menghilangkan residu non standarnya kemudian ditambahkan dengan muatan dan atom H menggunakan DockPrep. Setiap protein memiliki ligan asli yang harus dipisahkan sebelumnya, ligan asli dipreparasi menggunakan UCSF Chimera. Preparasi dilakukan dengan menambahkan muatan dan atom H. Validasi metode *docking* menggunakan DOCK6. Validasi dapat diterima apabila nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 5Å yang berarti semakin dekat posisi ligan hasil docking dengan ligan hasil kristalografi. *Docking* ligan uji terhadap protein target PBP menggunakan DOCK6. Metode yang digunakan adalah metode fleksibel dan metode rigid. Hasil dari *docking* adalah *grid score*. Visualisasi hasil *docking* menggunakan Chimera. Interaksi ligan uji dengan protein target

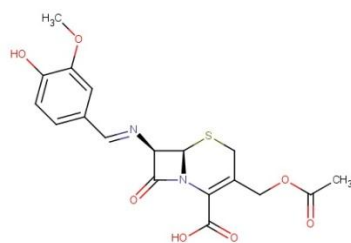
secara 3d menggunakan PyMOL dan interaksi 2D protein dengan ligan menggunakan PLIP untuk melihat residu-residu asam amino yang terlibat.

**Tabel 1. Protein Target PBP yang didapat dari PDB database**

Kode Protein	Resolusi (Å)	Nama dan Kode Ligan	Referensi (DOI)
2Y2G	2,05	[(2,6-dimethoxyphenyl)carbonylamino] methyl-trihydroxy-boron	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb2y2g/pdb">10.2210/pdb2y2g/pdb</a>
2Y2H	1,96	[(2-chlorophenyl)carbonylamino] methyl-trihydroxy-boron	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb2y2h/pdb">10.2210/pdb2y2h/pdb</a>
2Y2L	2,07	[(1R)-1-[(2,6-difluorophenyl) carbonylamino]ethyl]- trihydroxy-boron	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb2y2l/pdb">10.2210/pdb2y2l/pdb</a>
2Y2P	1,62	[(1S)-1-[(2-fluoro-6-phenyl-phenyl) carbonylamino]ethyl]- trihydroxy-boron	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb2y2p/pdb">10.2210/pdb2y2p/pdb</a>
3UDF	1,70	2-(N-morpholino)-ethanesulfonic acid	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb3udf/pdb">10.2210/pdb3udf/pdb</a>
3MZD	1,90	(2R,4S)-2-[(1S)-1-({[3-(2-chlorophenyl)-5- methyl-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}amino)-2- oxoethyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4- carboxylic acid	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb3mzd/pdb">10.2210/pdb3mzd/pdb</a>
3MZE	2,10	CEFOXITIN	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb3mze/pdb">10.2210/pdb3mze/pdb</a>
3MZF	1,50	(5R)-5-[(1S,2R)-1-formyl-2-hydroxypropyl]- 3-[(2-[(E)-iminomethyl]amino) ethyl] sulfanyl]- 4,5-dihydro-1H-pyrrole-2- carboxylic acid	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb3mzf/pdb">10.2210/pdb3mzf/pdb</a>
3A3E	2,40	(2R,4S)-2-[(1R)-1-({(2R)-2-[4-ethyl-2,3- dioxopiperazin-1-yl]amino)-2-phenylacetyl} amino)- 2-oxoethyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine- 4-carboxylic acid	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb3a3e/pdb">10.2210/pdb3a3e/pdb</a>
3A3F	2,10	(2R,4S)-5,5-dimethyl-2-[(1R)-2-oxo-1-({(2R)- 2-[(2-oxoimidazolidin-1-yl)amino]-2-phenylacetyl} amino)ethyl]- 1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb3a3f/pdb">10.2210/pdb3a3f/pdb</a>

**Tabel 2. Struktur ligan pembanding dan ligan uji**

	
Cephalexin	Cefaclor
	
Ceftriaxone	Cefpirome

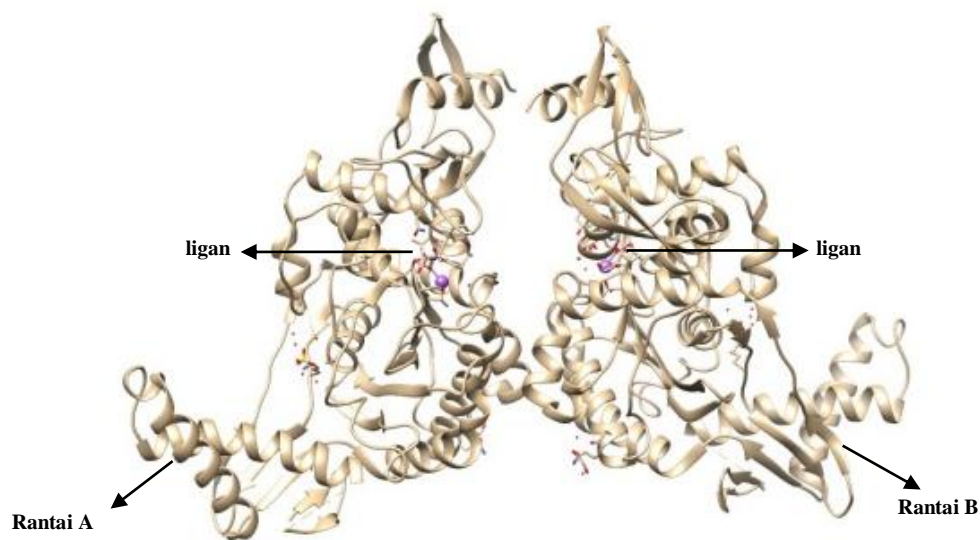


KH2013C

---

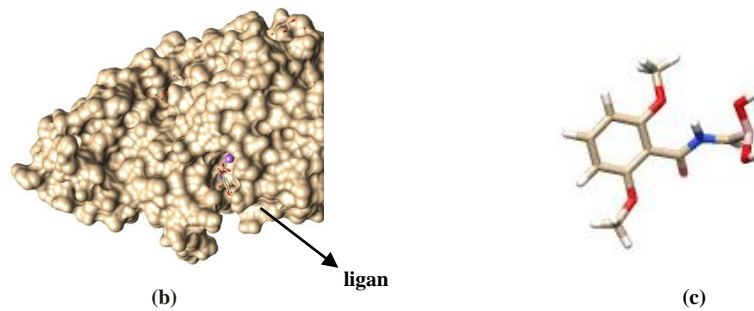
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemilihan protein target pada PDB database berdasarkan hasil X-Ray kristalografi karena pemotretan protein dengan cara ini yang paling akurat. Pemilihan protein dengan resolusi kurang dari 2,5Å karena pergerakan protein yang tidak banyak sehingga hasil uji secara in siliko tidak jauh beda dengan dilakukan uji in vitro maupun in vivo. Empat dari sepuluh protein yang didapat, memiliki dua rantai yaitu rantai A dan B namun dipilih rantai A karena tidak ada perbedaan komposisi dirantai tersebut. Protein dipisahkan dari ligannya, proses ini bertujuan untuk mendapatkan protein tanpa ligan dan ligannya. Protein tanpa ligan dioptimasi menggunakan Chimera agar didapat tiga molekul untuk perhitungan menggunakan DOCK6, yaitu molekul protein yang bermuatan, molekul tanpa hidrogen, dan *molecular surface* protein. Menghilangkan atom H untuk *molecular surface* protein bertujuan untuk mengembalikan ligan ke bentuk aslinya. Chimera juga digunakan dalam optimasi ligan asli dengan menambahkan muatan agar ligan dapat berinteraksi secara optimum dengan protein. Penambahan molekul hidrogen (*add H*) pada ligan bertujuan agar ligan ini mirip dengan bentuk ligan aslinya (Santoso et al, 2015).



(a)





**Gambar 1. Protein 2Y2G hasil preparasi**  
(a)protein asli, (b)surface protein, (c)ligan dengan H

Validasi metode *docking* dilakukan dengan cara kalkulasi nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dari protein target dan ligan aslinya. RMSD adalah parameter yang digunakan untuk melihat kemiripan antara ligan hasil *docking* dengan hasil kristalografi. Validasi metode *docking* dilakukan dengan DOCK6 menggunakan dua metode interaksi yaitu metode fleksibel dan metode rigid. Validasi dapat diterima apabila nilai RMSD yang didapat kurang dari 5 (Santoso et al., 2015). Semakin kecil nilai RMSD berarti semakin mirip posisi ligan hasil *docking* dengan ligan hasil kristalografi.

**Tabel 3. Nilai RMSD hasil *docking* ligan asli dibandingkan dengan ligan hasil kristalografi**

Kode PDB	Metode Fleksibel	Metode Rigid
3UDF	4,2093	9.1865
3A3E	8,6235	2.4742
3A3F	5,2460	1.9448
2Y2G	6,2067	5.6268
2Y2H	122,1492	120.9043
2Y2L	5,4918	3.4877
2Y2P	5.4294	5.2142
3MZD	3.1277	3.4898
3MZE	5,6003	6.0245
3MZF	6,1028	6.3860

*Docking* dilakukan antara protein target dengan ligan uji dan protein target dengan ligan pembanding. Hasil dari *docking* yaitu *grid score*. *Grid score* adalah energi yang diperlukan oleh ligan untuk berikatan dengan protein. Energi ini merupakan energi Gibbs, yaitu energi dengan nilai apabila semakin negatif berarti ikatan antara ligan dan protein semakin besar nilainya (Hardono, 2013). Hasil *docking* metode fleksibel (Tabel 4) menunjukkan terdapat 3 kode PDB yang memiliki nilai *grid score* lebih kecil dari ligan aslinya.

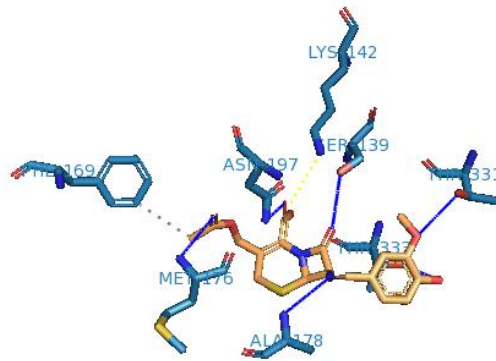
**Tabel 4. Hasil *docking* dengan *Grid score* ligan uji yang lebih kecil daripada ligan asli**

Kode PDB	<i>Grid Score</i> (kkal/mol)					
	Ligan Asli	KH2013C	Cephalexin	Cefaclor	Ceftriaxone	Cefpirome
2Y2P	-33,4843	<b>-50,4182</b>	-43,4339	-39,8200	-61,4745	-54,5837
3MZD	-46,7430	<b>-48,9805</b>	-43,9072	-37,9927	-57,5088	-47,0951
3UDF	-29,4044	<b>-38,9225</b>	-32,6152	-34,3228	-40,2902	-37,1578

Hasil *docking* antara protein target dengan ligan uji (KH2013C) dan protein target dengan ligan pembanding didapatkan nilai afinitas yang cukup baik untuk ligan uji. Hal ini membuktikan bahwa KH2013C memiliki ikatan dengan protein target yang cukup baik jika dibandingkan dengan pembandingnya yang berupa sefalosporin golongan I, II, III dan IV. Gaurav et al (2012) melaporkan bahwa adanya gugus metoksi pada sefalosporin juga berperan dalam meningkatkan stabilitas beta laktamase. Modifikasi struktur dengan penggabungan 7-ACA dan vanillin menghasilkan KH2013C yang memiliki gugus metoksi dan gugus imina. Hal ini membuktikan bahwa gugus metoksi dan gugus imina yang terbentuk juga memiliki potensi dalam aktivitas antibakteri. Tabel 4 menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri KH2013C cukup tinggi bila dibandingkan dengan sefalosporin golongan I dan II. Apabila KH2013C dibandingkan dengan sefalosporin golongan III dan IV, hasilnya masih dibawahnya dilihat dari nilai *grid score*nya. Hal ini disebabkan karena pada sefalosporin golongan I dan II tidak terdapat gugus metoksi. Ciptaningtyas (2014) menyatakan bahwa sefalosporin golongan I aktif terhadap coccus gram positif dan golongan II aktif terhadap organisme yang sensitif terhadap sefalosporin golongan I serta jangkauannya lebih luas terhadap gram negatif. Selanjutnya sefalosporin golongan III memiliki cakupan yang luas untuk gram negatif dan kemampuannya untuk menembus sawar darah otak, sedangkan sefalosporin golongan IV tahan terhadap enzim betalaktamase.

Visualisasi hasil *docking* menggunakan Chimera. Visualisasi interaksi ligan uji dengan protein target secara 3D menggunakan PyMOL dan visualisasi interaksi 2D protein dengan ligan menggunakan PLIP untuk melihat residu asam amino yang terlibat.

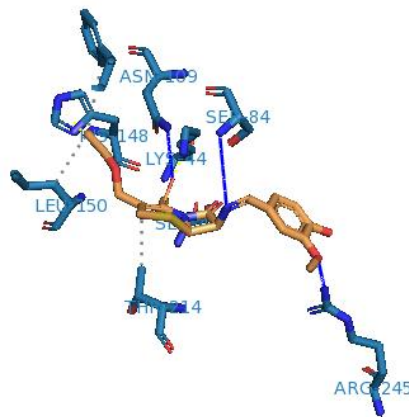
Tabel 5. Hasil residu pada Kode PDB 2Y2P



PDB ID	Ligan	Tipe Ikatan	Residu
2Y2P	Ligan Asli	<i>Hydrophobic Interactions</i>	498 TYR, 556 MET, 654 THR
		<i>Hydrogen Bonds</i>	460 SER, 516 SER, 518 ASN, 654 THR
		<i>Salt Bridge</i>	-
	KH2013C	<i>Hydrophobic Interactions</i>	169 PHE
		<i>Hydrogen Bonds</i>	<b>139 SER</b> , 176 MET, 178 ALA, 197 ASN, <b>331 THR</b> , 333 THR
		<i>Salt Bridge</i>	142 LYS
	Cephalexin	<i>Hydrophobic Interactions</i>	369 TYR
		<i>Hydrogen Bonds</i>	195 SER, <b>331 THR</b>
		<i>Salt Bridge</i>	-
	Cefaclor	<i>Hydrophobic Interactions</i>	-
		<i>Hydrogen Bonds</i>	136 SER, <b>139 SER</b> , 195 SER, 197 ASN, 235 MET, 333 THR
		<i>Salt Bridge</i>	142 LYS
	Ceftriaxone	<i>Hydrophobic Interactions</i>	-
		<i>Hydrogen Bonds</i>	136 SER, 176 MET, 178 ALA, 195 SER, <b>331 THR</b> , 335 GLY
		<i>Salt Bridge</i>	-
	Cefpirome	<i>Hydrophobic Interactions</i>	177 TYR, 178 ALA
		<i>Hydrogen Bonds</i>	<b>139 SER</b> , 178 ALA, 197 ASN, 335 GLY
		<i>Salt Bridge</i>	-

Residu yang berperan pada ikatan antara ligan asli dan ligan uji dengan protein target 2Y2P tidak ada (Tabel 5). Namun terdapat residu yang berperan pada ikatan antara ligan pembanding dan ligan uji dengan protein target 2Y2P yaitu 139 SER dan 331 THR dengan membentuk ikatan hidrogen.

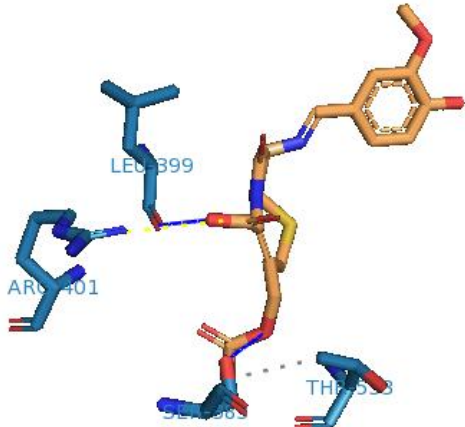
Tabel 6. Hasil residu pada Kode PDB 3MZD



PDB ID	Ligan	Tipe Ikatan	Residu
3MZD	Ligan Asli	<i>Hydrophobic Interactions</i>	153 LEU
		<i>Hydrogen Bonds</i>	44 SER, 87 SER, 112 ASN, 214 THR, 216 HIS
		<i>Salt Bridge</i>	-
	KH201C3	<i>Hydrophobic Interactions</i>	80 PHE, <b>150 LEU</b> , 214 THR
		<i>Hydrogen Bonds</i>	<b>41 SER, 84 SER, 109 ASN, 245 ARG</b>
		<i>Salt Bridge</i>	<b>44 LYS, 148 HIS</b>
	Cephalexin	<i>Hydrophobic Interactions</i>	<b>150 LEU</b> , 213 HIS
		<i>Hydrogen Bonds</i>	<b>41 SER, 44 LYS, 84 SER, 109 ASN</b> , 213 HIS
		<i>Salt Bridge</i>	<b>245 ARG</b>
	Cefaclor	<i>Hydrophobic Interactions</i>	<b>195 ARG</b>
		<i>Hydrogen Bonds</i>	<b>44 LYS</b> , 84 SER, 109 ASN
		<i>Salt Bridge</i>	<b>44 LYS, 148 HIS</b>
	Ceftriaxone	<i>Hydrophobic Interactions</i>	-
		<i>Hydrogen Bonds</i>	<b>44 LYS</b> , 82 GLY, 107 SER, 109 ASN, <b>195 ARG</b> , 211 THR, <b>245 ARG</b>
		<i>Salt Bridge</i>	213 HIS
	Cefpirome	<i>Hydrophobic Interactions</i>	242 PHE
		<i>Hydrogen Bonds</i>	<b>109 ASN</b> , 151 ASP
		<i>Salt Bridge</i>	-

Residu yang berperan pada ikatan antara ligan asli dan ligan uji dengan protein target 3MZD tidak ada (Tabel 6). Namun residu yang berperan pada ikatan antara ligan pembanding dan ligan uji dengan protein target 3MZD adalah 150 LEU dengan membentuk interaksi hidrofobik, 41 SER, 84 SER, 109 ASN, 245 ARG membentuk ikatan hidrogen, serta 44 LYS dan 148 HIS membentuk jembatan garam.

Tabel 7. Hasil residu pada Kode PDB 3UDF



PDB ID	Ligan	Tipe Ikatan	Residu
3UDF	Ligan Asli	<i>Hydrophobic Interactions</i>	-
		<i>Hydrogen Bonds</i>	482 ARG
		<i>Salt Bridge</i>	481 ARG, 482 ARG, 648 ASP
	KH2013C	<i>Hydrophobic Interactions</i>	533 THR
		<i>Hydrogen Bonds</i>	383 SER, <b>399 LEU</b>
		<i>Salt Bridge</i>	<b>401 ARG</b>
	Cephalexin	<i>Hydrophobic Interactions</i>	384 ASP, 398 TYR, 516 VAL, 531 THR
		<i>Hydrogen Bonds</i>	398 TYR, 400 SER, <b>531 THR</b>
		<i>Salt Bridge</i>	<b>401 ARG</b>
	Cefaclor	<i>Hydrophobic Interactions</i>	571 ILE
		<i>Hydrogen Bonds</i>	401 ARG, 521 THR, <b>531 THR</b>
		<i>Salt Bridge</i>	-
	Ceftriaxone	<i>Hydrophobic Interactions</i>	-
		<i>Hydrogen Bonds</i>	384 ASP, 398 TYR, <b>531 THR</b>
		<i>Salt Bridge</i>	401 ARG
	Cefpirome	<i>Hydrophobic Interactions</i>	<b>399 LEU</b>
		<i>Hydrogen Bonds</i>	398 TYR, 530 LYS, <b>531 THR</b>
		<i>Salt Bridge</i>	-

Residu yang berperan pada ikatan antara ligan asli dan ligan uji dengan protein target 3UDF tidak ada (Tabel 7). Namun residu yang berperan pada ikatan antara ligan pembanding dan ligan uji dengan protein target 3UDF adalah 401ARG dengan membentuk jembatan garam. Terdapat kesamaan asam amino yaitu 531THR dan 399LEU.

Visualisasi hasil *docking* KH2013C membentuk interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen dan jembatan garam pada protein target. Ikatan yang terbentuk dengan residu (asam amino) lebih baik karena *grid score* KH2013C lebih kecil daripada ligan asli. Adanya gugus imina yang terbentuk menyebabkan ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor menjadi lebih kuat dilihat dari *grid score*nya (Tabel 3). Tidak ada asam amino yang spesifik dalam ikatan antara ligan uji dan protein target. Setiap PDB ID membentuk ikatan dengan asam amino yang berbeda untuk mengikat ligan uji karena posisi yang

terhitung tidak pada asam amino yang sama, *binding site pocket* yang terlalu besar dan konformasi 3D yang berbeda.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### A. KESIMPULAN

- 1) KH2013C memiliki *grid score* lebih rendah daripada ligan aslinya dan ligan pembanding dikarenakan adanya gugus metoksi dan gugus imina yang terbentuk.
- 2) KH2013C membentuk ikatan yang lebih baik dengan asam amino karena *grid score* yang dihasilkan lebih negatif daripada ligan asli.
- 3) Ikatan yang terbentuk tidak pada asam amino yang sama karena *binding site pocket* yang terlalu besar.

### B. SARAN

- 1) Docking dapat dilakukan dengan protein target yang lainnya yang didapat dari [www.pdb.org](http://www.pdb.org)

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada dosen Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta dan Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada.

## DAFTAR PUSTAKA

- A. Polak, 1999, The past, present and future of antimycotic combination therapy, *Mycoses*, 42(1999) 355–370
- Basoglu S., Demirbas A., Ulker S., Alpay-Karaoglu A., Demirbas N., 2013, Design, Synthesis and Biological Activities of Some 7-Amino Cephalosporanic Acid Derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, doi: 10.1016/j.ejmech.2013.07.040
- Brozell, R.Scott, Sudipto Mukherje, Trent E Balius, Daniel R.Roe, David A.Case, Robert C.Rizzo, 2012, Evaluation of DOCK6 as a Pose Generation and Database Enrichment Tool, *J Comput Aided Mol*, doi: 10.1007/s10822-012-9565-y
- Ciptaningtyas, V.R., 2014, Antibiotik Untuk Mahasiswa Kedokteran, Penerbit Buku Graha Ilmu, Yogyakarta
- Fessenden R.J. and Fessenden J.S., 1986, Kimia Organik Edisi Ketiga, diterjemahkan oleh Pudjaatmaka A.H., 22-23, Jakarta, Penerbit Erlangga
- Fitzgerald D.J., Stratford M., Gasson M.J., Ueckert J., Bos A., & Narbad A., 2004, Mode of Antimicrobial Action of Vanillin Against *Escherichia coli*, *Lactobacillus plantarum* and *Listeria innocua*. *Journal of Applied Microbiology*, 97, 104-113

- Gentili D., Macchia M., Menchini E., Nencetti S., Orlandini E., Rosello A., *et al.*, 1999, Synthesis and Antimicrobial Properties of Cephalosporin Derivates Substitued on the C(7) Nitrogen with Arylmthyloxyimino or Arylmethyloxyamino Alkanoyl Groups, *Il Farmaco*, 54, 224-231
- G.Nicola, Tomberg J, Pratt RF, Nicholas RA, Davies C, 2010, Crystal Structures of Covalent Complexes of  $\beta$ -lactam Antibiotics with *Escherichia coli* Penicillin-Binding Protein 5: Toward an Understanding of Antibiotic Specifity, *Journal of Biochemistry* (49): 8094-8104 doi:10.1021/bi100879m
- Hardono, B.Y., 2013. Analisis Molecular Docking Energi Ikatan Tturunan Diketoperazin (DKP) Sebagai Inhibitor Histon Deasetilasi (HDACi).
- Harini S.T., Kumar H.V., Rangaswamy J., Ngaraja N., 2012, Synthesis Antioxidant and Antimicrobial Activity of Novel Vanillin Derived piperin-4-one Oxime Esters: Preponderant Role of the Phenyl Ester Substituents on the piperidin-4-one Oximme Core, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, 22, 7588-7592
- Kelly, J.A., A.P. Kuzin, P.Charlier E.Fonze, 1986, X-ray Studies of Enzymes That Interact with Penicillins, *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 54(1998)353-358
- Kuswandi, M., 2011. Strategi Mengtasi Bakteri Yang Resisten Terhadap Antibiotika. Pidato Pengukuhan Guru Besar Pada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Purnomo, Hari, 2011, *Kimia Komputasi*, Penerbit Buku Pustaka Pelajar: Jogjakarta
- Sainger S., Goyal M.M., & Sharma A., 2012, Synthesis and Spectral Characterization of 1,4-Diazepines from 7-Aminocephalosporanic Acid and Their Biological Activity, *International Journal of Recent Research and Review*, Vol.II.10
- Santoso, B., Hanwar, D., Suhendi, A., 2015, Predikasi 3D Molekular Aktivitas Turunan Senyawa Polihidroksi Zerumbon terhadap Glikogen Sintase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ) Menggunakan DOCK6. 2nd Univ. Res. Coloquium 2015 1–7
- Walton, J. Nicholas, Melinda J.M., Arjan N., 2003, Molecules of Interest Vanillin, *Elsevier Science* (63) 505-515. doi: 10.1016/S0031-9422(03)00149-3